

反復発作性運動失調症 診断の手引き

(2019 年 4 月)

平成 29 - 30 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

「本邦における反復性発作性運動失調症の実態調査研究」班

反復性発作性運動失調症 診断の手引き（第一版）

前文

2019年3月31日

反復発作性運動失調症（episodic ataxia：EA）は、間欠的な運動失調を呈する希少疾患であり、根本的な治療法が存在しない難病です。主に国外の研究により、現在8つの病型が知られており、CACNA1A 遺伝子変異によるEA2型（EA2）が最多、KCNA1 遺伝子変異によるEA1型が次に多いとされています。本邦におけるEAについては、EA2の症例報告が散見されるものの、遺伝子診断確定例は数例にとどまり、各病型の有病率・自然歴など実態は不明でありました。

そこで、本邦におけるEAの実態を把握するとともに、EA患者の正確な診断・治療体制の基盤を構築していくことを目的として、平成29-30年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）により「本邦における反復性発作性運動失調症の実態調査研究」班が発足しました。EAの診療に携わる本邦の神経内科医、小児神経科医の先生方のご協力のもと、得られたデータを元に、現状における「反復発作性運動失調症 診断の手引き（第一版）」を作成いたしました。

本邦のEA症例は数が少なく、確定的な診断基準を策定するに十分な客観性が得られていないことが実情です。しかしながら、現在までのデータと文献的考察を元に、EAの診断率向上を目指して本手引きを作成しました。本手引きでは、EA2との鑑別を要する家族性片麻痺性片頭痛との関連についても頭痛診療の専門家の先生方の協力を得て、診断に対する考え方を盛り込みました。今回の手引きや診断基準は、今後も妥当性検証を行う必要があると考えておりますが、日常の診療で、よりよいEA診療につながることを祈念しております。

編集協力者

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 臨床神経生理学	教授	高橋 正紀
国立精神・神経医療研究センター	理事長	水澤 英洋
東京医科歯科大学医学部附属病院 長寿・健康人生推進センター	教授	石川 欽也
国立病院機構 福島病院	院長	杉浦 嘉泰
国立精神・神経医療研究センター・病院 特命副院長・脳神経内科診療部長		高橋 祐二
社会医療法人寿会 富永病院	副院長	竹島 多賀夫
社会医療法人寿会 富永病院 頭痛センター	副センター長	團野 大介
大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 臨床神経生理学	准教授	久保田 智哉

反復性発作性運動失調症 (Episodic Ataxia : EA)

< 頻度 >

頻度は極めてまれで、欧米でも正確なデータはない。欧米を中心としたチャネル病のコンソーシアムである Clinical Investigation of Neurological Channelopathies における複数の専門医の意見として、10万人あたり1人に満たないとされている。日本では、本研究班の一次調査により見出された症例は、疑い例を含めて30例程度にとどまるが、未診断例もかなり多いと考えられる。

< 臨床症状 >

EA として、同定されている症候群は下記の表 1 に示すものが過去に報告されているが、その多くは EA1 ならびに EA2 である。EA1 と EA2 の臨床症状について、文献上の知見と本研究班での結果をふまえて概説する。

表 1 現在までに同定されている Episodic ataxia 症候群 ¹⁾²⁾

症候群名	随伴症状	原因遺伝子または遺伝子座	備考
EA1	ミオキミア、てんかん	<i>KCNA1</i>	詳細は下記
EA2	Downbeat gaze-evoked nystagmus、 てんかん、頭痛、片麻痺	<i>CACNA1A</i>	詳細は下記
EA3	てんかん、耳鳴り、頭痛	1q42 に連鎖	
EA4	てんかん、耳鳴り	不明	30 - 60 歳発症
EA5	てんかん	<i>CACNB4</i>	
EA6	てんかん、片麻痺、頭痛	<i>SLC1A3</i>	
EA7		19q13 に連鎖。一家系のみ	成人発症
EA8		1q36.13- p.34.3 に連鎖。一家系のみ	乳児期発症
Episodic ataxia with paroxysmal choreoathetosis and spasticity	発作性舞踏様アテトーゼ、痙性、ジストニー		
Episodic ataxia of late onset	緩徐進行性、アセタゾラミド反応性低い	家族歴なし	60 歳以降で発症

Episodic ataxia type1 (EA1)³⁾

EA1 は、主に小脳と末梢神経の症状を呈する常染色体優性遺伝型のチャンネル病で、発作性の小脳失調を主症状とする。日本では極めて稀であり、遺伝子変異を同定し確定診断にいたった EA1 症例の報告は本邦ではなかったが、本研究班により初の確定診断例を同定した。

文献によればその臨床症状は、発作間欠期にはほとんど無症状か、非常に軽微な神経症状を呈するのみで、一般にその症状は進行しないとされている。失調発作は、頻繁で多くの場合は数分の発作である。発作時の各種症状の出現頻度は表 2 のとおりである³⁾。また、発作の誘引として挙げられているものは表 3 のとおりである³⁾。

失調症状は発作性のものが大部分だが、中には失調症状を持続的に訴える例もある。また、随伴症状の中で最多はミオキミア(21.2%)^{注)}である。本邦の EA1 確定例の経験からは、「発作性の不随意運動」を見た場合にもミオキミアによる症状を想起することが、診断率向上に重要と考えられる。同症例では、「腰部の不随意運動」が主訴であり、当初は発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼと臨床診断されていた。原因遺伝子は、神経細胞に発現する電位依存性カリウムチャンネル(Kv1.1)をコードする *KCNA1* 遺伝子で、変異チャンネルでは機能喪失(Loss of function)を通常示す。

表 2 EA1 発作時の症状³⁾

症状	頻度 (%)
ふらつき・アンバランス	93.9
構音障害	93.9
上肢協調性運動障害	84.8
筋力低下	84.8
振戦	81.8
筋肉のびくつき	78.8
筋肉のこわばり	63.6
回転性めまい	42.4
視覚障害	39.4
嘔気	18.2
頭痛	12.1
嘔吐	3.0

表 3 EA1 発作の誘引³⁾

発作の誘引	頻度 (%)
運動	87.9
精神的ストレス	84.8
気温上昇	54.5
発熱	30.3
カフェイン	27.3
アルコール	27.3
急な動き	27.3
食事	27.3
運動後の休息	27.3
驚いた時	24.2
長時間の休息	21.2
妊娠	31.6 (女性比)
月経時	26.3 (女性比)
疲労	6.1
刺激臭	3.0
不安	3.0
身体を曲げた時、見下ろした時	3.0

注) ミオキミアとは？

皮膚の上から見て確認できる筋肉の自発的な収縮を線維束性収縮 (fasciculation) という。細かい収縮運動で、その出現間隔は不規則であり短時間で消失する。ミオキミア (myokymia) とは、線維束性収縮より、やや大きな筋束の収縮で起こり、緩徐で持続時間が長い特徴がある。筋が「波打っているように」見えると表現されることもある。臨床的な線維束性収縮およびミオキミアは、軽度のものは正常人でも見られる。

電気生理学的には、針筋電図検査において fasciculation は fasciculation potential、myokymia は myokymic discharge として捉えられる。fasciculation potential は、神経末端の異常興奮で生じる異常放電で、運動単位電位 (motor unit potential: MUP) に似た形をとる。安静時に不規則な自発的放電として捉えられる。一方、myokymic discharge は、fasciculation potential が繰り返して出現する、あるいはいくつかの fasciculation potential が組になって同時に出現するもので、規則的に繰り返す反復自発放電で捉えられることが多い。

Episodic ataxia type 2 (EA2)²⁾³⁾

常染色体優性遺伝形式を取り、EAの中で最多のタイプである。本研究班の一次調査の結果では、日本では、疑い例を含めて30例程度にとどまる。本邦より報告の多い欧米でも有病率は10万人あたり1人以下と言われている。

一般に思春期に発症することが多く、主症状は多くは数時間から数日、ときに数分間の小脳失調発作である。発作間欠期にはしばしば眼振を認め、下方視時にdownbeat nystagmusが誘発されやすいとされる。随伴症状として、頭痛、片麻痺などの報告があり、片麻痺性片頭痛や、脳幹性前兆を伴う頭痛、前庭性片頭痛など片頭痛疾患との鑑別が問題となる⁶⁾。EA2と各種片頭痛との鑑別については後述する。

検査所見では、画像検査での小脳虫部の萎縮、全般性徐波を特徴とした脳波異常の報告がある。原因遺伝子は、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル(Ca_v2.1)のサブユニットをコードするCACNA1A遺伝子である。欧米を中心に、80以上の変異が同定されているが、典型的にはナンセンス変異もしくはフレームシフトにより不完全なチャネルが生成されることによると考えられている。遺伝子解析について、全エクソン解析(全エクソンの直接塩基配列決定)により90%以上の変異が検出できるが、small deletionやduplicationによる症例の報告もあり、MLPA(multiplex ligation-dependent probe amplification)法の併用も必要となる場合がある³⁾。CACNA1A遺伝子は、脊髄小脳失調症6型(SCA6)ならびに家族性片麻痺性片頭痛1型(FHM1)の原因遺伝子でもあり、EA2とはallelic disorderの関係にある。治療に関しては、アセタゾラミドに対する反応性が良い。本研究班の調査で得た、遺伝子診断確定例における各症状の頻度と特徴的検査所見、臨床的特徴について表4、5にまとめる。

表4 EA2発作時の症状

症状	二次調査確定診断 14 症例中
ふらつき・アンバランス	10 / 14 (71.4%)
構音障害	9 / 14 (64.2%)
上肢協調性運動障害	3 / 14 (21.4%)
筋力低下	0 / 14 (0%)
回転性めまい	9 / 14 (64.2%)
視覚障害	1 / 14 (7.1%)
頭痛	3 / 14 (21.4%)
嘔気・嘔吐	3 / 14 (21.4%)

表5 EA2確定例に多く見られる特徴

症状	二次調査確定診断 14 症例 (8 家系) 中
精神発達遅滞・知的障害, 家族歴	5 / 14 (35.7%), 5 / 8 家系 (62.5%)
てんかん(の既往)又は 全般性徐波を特徴とする脳波異常	8 / 14 (57.1%)
脳 CT/MRI での小脳萎縮	8 / 14 (57.1%)
アセタゾラミド反応性有(部分奏功以上)	10 / 14 (71.4%)

<EA と各種片頭痛との鑑別について>

随伴症状として頭痛がある場合には、症状の主が「発作性の失調症状」なのか、「頭痛」なのか、その程度・頻度を参考に判断する。「頭痛」が主症状である場合には、「国際頭痛分類」に従い、「脳幹性前兆を伴う片頭痛」「片麻痺性片頭痛」「前庭性片頭痛」のそれぞれの診断基準に従い診断をする。「発作性の失調症状」が主である場合には、本手引きのEA診断基準に照らして診断を行う。

EA と片麻痺性片頭痛との鑑別について

片麻痺性片頭痛では時に脳幹症状を伴い、「ふらつき」のみならず「運動失調」がみられることがあるため、失調発作があるから片麻痺性片頭痛ではないとは言えない。一方、片麻痺性片頭痛の診断基準では運動麻痺のみならず典型的な前兆症状（視覚症状、感覚症状、言語症状）*の存在を要求しており、この点は鑑別に有用なポイントになりうる。一方、同一のCACNA1A遺伝子変異をもつ家系内においてEAと臨床診断される家系内のメンバーと片麻痺性片頭痛と臨床診断されるメンバーとが存在する例も確認されており、両者を鑑別することが困難な症例の存在も確認されている。

（*前兆症状には 視覚症状、 感覚症状、 言語症状、 運動症状、 脳幹症状、 網膜症状の6つがあり、 ~ が典型的な前兆と呼ばれる。）

EA と脳幹性前兆を伴う片頭痛との鑑別について

脳幹性前兆の診断基準の項目に、「運動失調」が含まれており、EAとの鑑別が難しい。ただし、脳幹性前兆を伴う片頭痛の診断基準のコメントに、「ほとんどの頭痛発作中に脳幹症状に加えて、典型的な前兆症状（視覚症状、感覚症状、言語症状）が認められる」とされ、この点は鑑別に有用なポイントとなりうる。

EA と前庭性片頭痛との鑑別について

前庭性片頭痛については、その存在の証拠が不十分な点があるため、国際頭痛分類第3版ではAppendixへの記載となっている。

片麻痺性片頭痛や脳幹性前兆を伴う片頭痛の診断は、他の前兆症状や背景にある頭痛の性状などを加味して診断されるため、「片頭痛を熟知した」頭痛専門医と議論しながら診断を進めることが推奨される。

参考文献

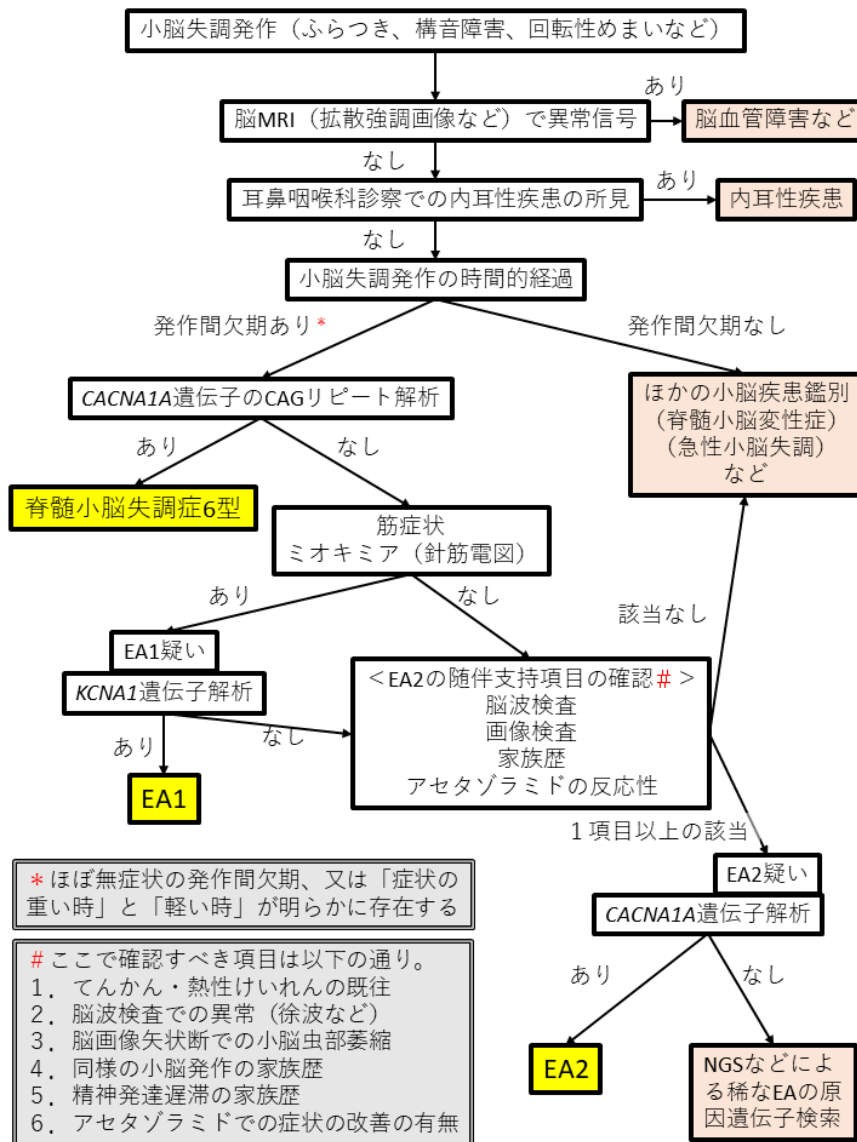
- 1) National Ataxia Foundation Fact Sheets: Episodic ataxia <https://ataxia.org/fact-sheets/>
- 2) Guterman EL, Yurgionas B and Nelson AB. Pearls & Oysters: Episodic ataxia type 2. Neurology 2016;86:e239-241.
- 3) OMIM # 108500 Episodic ataxia type 2; EA2. <https://www.omim.org/entry/108500>.
- 4) Graves TD, et al. Episodic ataxia type 1: clinical characterization, quality of life and genotype-

phenotype correlation. *Brain* 2014; 137; 1009-1018.

5) D'Adamo MC, et.al. New insights into the pathogenesis and therapeutics of episodic ataxia type. *Front. Cell. Neurosci.* 2015; 9: 317.

6) 国際頭痛分類 第3版 訳 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会

<診断のフローチャート>



上図に、小脳失調発作の患者の鑑別診断フローチャートを示す。一般の頻度から考えて、小脳梗塞などの脳血管障害などや、良性発作性頭位めまい症などの耳鼻咽喉科疾患の方が多く、その鑑別は重要である。それでも診断のつかない、「ふらつき」「構音障害」「回転性めまい」などの小脳症状が繰り返される場合、小脳失調発作の時間的経過に注目する。発作間欠期がある場合、脊髄小脳失調症6型のめまい発作の可能性を考慮する。頭痛を伴う場合には、片頭痛関連めまいも鑑別に挙がる。それでも診断に至らないものでは、筋症状に注目してEA1の可能性について検討する。一方、小脳発作が持続的である場合や、筋症状を欠いて小脳発作を繰り返し起こす症例では、EA2の可能性が考慮される。EAでも軽度の小脳失調が持続して見られることがあるので、その場合は明らかな「重症時」と「軽症時」の存在に注目する(＊)。支持項目としては、てんかんの既往や脳波異常、画像での小脳虫部萎縮、精神発達遅滞の存在やその家族歴などが挙げられる(#)。確定診断としてはCACNA1A遺伝子の解析による遺伝子変異の証明である。EA2で認められる変異はチャネル機能の機能喪失(Loss of function)を起こす変異であることがほとんどである。

< 反復発作性運動失調症 (EA : Episodic ataxia) 診断基準 >

< 診断基準 >

Definite と Probable を対象とする。

診断のカテゴリー

Definite

を満たし、< 鑑別を要する疾患 > を鑑別できる。

Probable

を認め、 ~ のうち3つ以上の項目を認め、かつ< 鑑別を要する疾患 > を鑑別できる。

Possible

を認め、 ~ のうち3つ以上の項目を認め、かつ< 鑑別を要する疾患 > を鑑別できる。

項目

次の2つの特徴を満たす小脳失調発作を過去に3回以上認める。

1) ふらつき・構音障害・回転性めまいの少なくとも一つを呈する

2) ほぼ無症状の発作間欠期、または「症状の重い時」と「軽い時」が明らかに存在する原因遺伝子に疾患原因と考えられる変異(下記)を認める。

常染色体優先遺伝を示す小脳失調発作の家族歴

発作間欠期に眼振を認める。

発作性の不随意運動・上肢症状(協調運動障害、筋力低下、振戦、筋のぴくつき・こわばり)を認める。または、針筋電図検査によりミオキミア放電を認める。

てんかん(の既往)又は全般性徐波を特徴とする脳波異常を認める

CT や MRI にて小脳萎縮(特に虫部)を認める。

精神発達遅滞、あるいはその家族歴を認める。

< 鑑別を要する疾患 >

- 脊髄小脳変性症(特に SCA6 など)
- 脳幹性前兆を伴う頭痛(下記 参考資料参照)
- 片麻痺性片頭痛(下記 参考資料参照)
- 前庭性片頭痛(下記 参考資料参照)
- 発作性運動誘発性ジスキネジア(PKD : Paroxysmal kinesigenic dyskinesia)、発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ(PKC : Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis)
- 発作性非運動誘発性ジスキネジア(PNKD : paroxysmal nonkinesiogenic dyskinesia)
- ミトコンドリア病(ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ピルビン酸脱水素酵素複合体(PDHC)欠損症など)
- 尿素サイクル異常症(ornithine transcarbamylase 欠損症、carbamoylphosphate synthetase 1 欠損症、シトルリン血症Ⅰ型、アルギニノコハク酸尿症など)

- アミノ酸代謝異常（Hartnup 病、間欠型メープルシロップ尿症、イソ吉草酸血症など）
- グルコーストランスポータ 1 欠損症
- Issacs 症候群 / Morvan 症候群
- 遺伝性周期性四肢麻痺

<EA の既知の原因遺伝子>

- EA1 : *KCNA1* 遺伝子
- EA2 : *CACNA1A* 遺伝子
- EA5 : *CACNB4* 遺伝子
- EA6 : *SLC1A3* 遺伝子

<重症度分類>

非発作時の評価については Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

非発作時の評価で Barthel Index で 86 点以上の症例は、下記の発作重症度において中等症以上を満たす場合に対象とする。

発作時重症度評価 （最低 6 か月の診療観察期間の後に判定する。）

軽症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く発作のあった日が、平均で月に 1 日未満

中等症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く発作のあった日が、平均で月に 1 日以上

重症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く発作のあった日が、平均して月に 4 日以上

非発作時重症度評価 : Barthel Index をもちいて評価し、85 点以下を対象とする。

参考のための診断基準

脳幹性前兆を伴う頭痛

片頭痛の前兆症状の責任病巣が明らかに脳幹と考えられるもの。「国際頭痛分類第 3 版 訳日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会」の「1.2.2 脳幹性前兆を伴う片頭痛」に準ずる。

1.2.2 脳幹性前兆を伴う片頭痛

< 診断基準（「国際頭痛分類第 3 版」より抜粋） >

A. 1.2. 「前兆のある片頭痛」の診断基準と下記の B を満たす頭痛がある。

B. 前兆として下記の二項目の両方を認める。

下記の完全可逆性脳幹症状のうち少なくとも 2 項目を満たす。

- a. 構音障害
- b. 回転性めまい(動揺性めまいは含まない)
- c. 耳鳴り
- d. 難聴（耳閉感では不十分）
- e. 複視（霧視では不十分）
- f. 感覚障害に起因しない運動失調
- g. 意識レベルの低下（GCS 13）

運動麻痺（脱力）あるいは網膜症状は伴わない。

片麻痺性片頭痛の診断基準

運動麻痺（脱力）を含む前兆のある片頭痛。家族性片麻痺性片頭痛 1 型（FHM1：Familial hemiplegic migraine type 1）は *CACNA1A* 遺伝子異常が原因であり、EA2 と Allelic disorder の関係にある。「国際頭痛分類第 3 版 訳日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会」の「1.2.3 片麻痺性片頭痛」に準ずる。

1.2.3 片麻痺性片頭痛

< 診断基準（「国際頭痛分類第 3 版」より抜粋） >

A. 1.2. 「前兆のある片頭痛」の診断基準と下記の B を満たす頭痛がある。

B. 前兆として下記の二項目の両方を認める。

完全可逆性運動麻痺（脱力：不全麻痺）

完全可逆性視覚症状、感覚症状、言語症状のいずれか 1 つ以上

1.2.3.1. 家族性片麻痺性片頭痛

< 診断基準（「国際頭痛分類第 3 版」より抜粋） >

A. 1.2.3 「片麻痺性片頭痛」の診断基準を満たす発作がある。

B. 第 1 度近親者または第 2 度近親者の少なくとも一人が 1.2.3 「片麻痺性片頭痛」の診断基準を満たす発作がある。

1.2.3.1.1. 家族性片麻痺性片頭痛 1 型 (FHM1): 上記に加え、*CACNA1A* 遺伝子の変異が証明されている。

1.2.3.1.2. 家族性片麻痺性片頭痛 2 型 (FHM2): 上記に加え、*ATP1A2* 遺伝子の変異が証明されている。

1.2.3.1.3. 家族性片麻痺性片頭痛 3 型 (FHM3): 上記に加え、*SCN1A* 遺伝子の変異が証明されている。

1.2.3.1.4. 家族性片麻痺性片頭痛、他の遺伝子座: 上記に加え、*CACNA1A* 遺伝子、*ATP1A2* 遺伝子、*SCN1A* 遺伝子のいずれにも変異が証明されない。

前庭性片頭痛の診断基準

「国際頭痛分類第3版 訳日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会」の「A1.6.6 前庭性片頭痛」に準ずる。

A1.6.6 前庭性片頭痛

<診断基準（「国際頭痛分類第3版」より抜粋）>

- A. C と D を満たす発作が 5 回以上ある。
- B. 現在または過去に 1.1 「前兆のない片頭痛」または 1.2 「前兆のある片頭痛」の確かな病歴がある。
- C. 5 分～72 時間の間で持続する中等度または重度の前庭症状がある。
- D. 発作の少なくとも 50% は以下の 3 つの片頭痛の特徴のうち少なくとも 1 つを伴う。

頭痛は以下の 4 つ特徴のうち少なくとも 2 項目を満たす。

- a. 片側性
- b. 拍動性
- c. 中等度又は重度
- d. 日常的な動作により頭痛が増悪する

光過敏と音過敏

視覚性前兆

- E. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない、または他の前庭疾患によらない。